

УДК 539.196.3+544.032.732

## ЭВОЛЮЦИЯ ТЕОРИИ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ ОТ МОЛЕКУЛЫ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ К СЛОЖНЫМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ СИСТЕМАМ

*Р.М. Аминова, А.В. Аганов, Э.Р. Мартынчук*

### Аннотация

Изложено современное состояние теории и неэмпирических методов расчета констант ядерного магнитного экранирования молекул в газовой фазе и в конденсированных средах (в растворе и твердом теле) – дискретная модель супермолекулы, континуальные модели в разных приближениях, смешанные модели, методы квантовой механики/молекулярной механики (QM/MM) в сочетании с методами молекулярной динамики. В качестве примера приведены результаты проведенных расчетов констант магнитного экранирования ядер фосфора молекулы бетаина в растворах ацетона и диметилсульфоксида с применением методов QM/MM, ONIOM и молекулярной динамики.

**Ключевые слова:** ядерное магнитное экранирование, химические сдвиги, теория функционала плотности, континуальные модели, поляризованная континуальная модель, метод ONIOM, молекулярная динамика, твердое тело.

---

### Введение

В последнее десятилетие вновь усилился интерес к квантово-химическим расчетам на неэмпирическом уровне констант ядерного магнитного экранирования  $\sigma_{\alpha\beta}$ , которые позволяют воспроизводить многие экспериментальные данные спектроскопии ЯМР с высокой точностью. Неэмпирические вычисления  $\sigma_{\alpha\beta}$  молекулярных систем в конденсированных средах представляют собой одно из важных направлений в спектроскопии ЯМР высокого разрешения, которое особенно актуально в свете современных исследований биофизических и биохимических процессов в биологии и медицине [1, 2], а также изучения взаимосвязи «структура – свойство» в супрамолекулярных системах и наноструктурах [3, 4].

Интерес к таким проблемам обусловлен необычайно широкими экспериментальными возможностями спектроскопии ЯМР для изучения структуры вещества как в жидкой, так и в твердой фазах. В то же время резко возросшие компьютерные возможности создали реальные предпосылки для активных теоретических исследований и разработки новых методов и подходов к интерпретации экспериментальных данных спектроскопии ЯМР с применением неэмпирических методов для расчета констант  $\sigma_{\alpha\beta}$  (химических сдвигов (ХС)) не только молекул в газовой фазе, но и молекулярных систем в конденсированном состоянии вещества.

В настоящем обзоре изложены современные квантово-химические методы для неэмпирических расчетов структуры и констант ядерного магнитного экранирования молекул, начиная с теории для молекул в газовой фазе (разд. 1). В разд. 2 изложены методы, применяемые для расчетов структуры и констант ядерного магнитного экранирования для молекул в растворе, разд. 3 посвящен применению методов молекулярной динамики для интерпретации ХС, в разд. 4 кратко изложены методы расчета ХС в периодических системах в твердой фазе. Приведены некоторые результаты проведенных нами расчетов констант магнитного экранирования

ядер фосфора в растворах триметилбетаина в диметилсульфоксиде и ацетоне с применением дискретной и поляризованной континуальной моделей, приближения ONIOM и метода прямой молекулярной динамики.

## 1. Теория констант ядерного магнитного экранирования для молекул в газовой фазе

**1.1. Проблема калибровочной инвариантности.** Существует несколько определений тензора ядерного магнитного экранирования  $\sigma_{\alpha\beta}$ , которые в результате приводят к различным способам расчета компонент тензора  $\sigma_{\alpha\beta}$  [5]:

$$\sigma_{\alpha\beta} = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial H_\alpha \partial \mu_\beta} \right)_{H_\alpha, \mu_\beta=0} = - \frac{H_\alpha^{(H)}}{H_\beta} = - \frac{M_\beta^{(\mu)}}{\mu_\alpha}. \quad (1)$$

(а)
(б)
(в)

Согласно способу (а) формулы (1) компоненты тензора  $\sigma_{\alpha\beta}$  определяются через производные второго порядка от энергии молекулярной системы, возмущаемой одновременно однородным магнитным полем  $H$  и неоднородным полем точечного магнитного диполя (спинового момента ядра)  $\mu$ . В соответствии с другим определением (б) в формуле (1) тензор  $\sigma_{\alpha\beta}$  вычисляется как  $\alpha$ -компонента вторичного магнитного поля  $H_\alpha$ , создаваемого у ядра током, индуцированным в электронной оболочке молекулы первичным однородным магнитным полем  $H_\beta$ , параллельным оси  $\beta$ ; наконец, компоненты тензора  $\sigma_{\alpha\beta}$  могут быть определены также через  $\beta$ -компоненту магнитного момента, создаваемого у электронной оболочки молекулы вследствие ее возмущения неоднородным магнитным полем точечного магнитного дипольного момента ядра, ориентированного по оси  $\alpha$  (способ (в) в формуле (1)) [5].

Теоретически все три способа расчета  $\sigma_{\alpha\beta}$  эквивалентны, на практике чаще всего используется первый ((а) в формуле (1)), хотя наиболее целесообразным является второй способ (б), так как он связан с рассмотрением наиболее простого магнитного возмущения – с расчетом тока  $J^{(H)}$ , индуцируемого в электронной оболочке молекулы однородным магнитным полем, который может быть вычислен по известной формуле

$$J^{(H)} = \frac{i\hbar}{2m} \left( \Psi^{(0)} \nabla \Psi^{(H)*} - \Psi^{(H)} \nabla \Psi^{(0)*} \right) - \frac{e}{mc} \mathbf{A} \left| \Psi^{(0)} \right|^2. \quad (2)$$

Здесь  $\mathbf{A}$  – магнитный векторный потенциал,  $\Psi^{(0)}$  и  $\Psi^{(H)}$  – волновые функции основного и возбужденного магнитным полем состояний соответственно; остальные параметры имеют общепринятый смысл. Определение (б) применялось рядом авторов [6–9] при использовании вариационных методов в теории экранирования, которые были удобны тем, что позволяли для расчета ХС использовать волновые функции невозмущенного магнитным полем состояния молекулярной системы. Определение (б) применяется также в развиваемой в настоящее время теории ядерного магнитного экранирования для периодических систем в твердой фазе (см., например, [10]). Используя выражение для электронного тока (2), можно рассчитать величину неоднородного магнитного поля, создаваемого на магнитном ядре, и определить значение тензора магнитного экранирования из вклада, линейного по магнитному полю.

Развитие квантово-механических методов вычисления тензора ядерного магнитного экранирования начиналось с классической работы Рэмси [11], в которой выражение для компонент тензора было получено на основе определения (а)

и традиционной теории возмущений во втором порядке. Это выражение состояло из суммы диамагнитного  $\sigma_{\alpha\beta}^d$  и парамагнитного  $\sigma_{\alpha\beta}^p$  вкладов в тензор  $\sigma_{\alpha\beta}$ .

Были предложены также разные варианты вариационных методов [12, 13]. В работе [12] метод вариационной теории возмущений был успешно применен для расчета констант магнитного экранирования в двухатомных молекулах. Различные модификации вариационных методов в сочетании с локализованными молекулярными орбиталями были удобны при проведении теоретической интерпретации протонных химических сдвигов в многоатомных молекулах и позволяли делать выводы о пространственной структуре таких молекул в растворе [14–16].

Одна из основных трудностей при расчетах тензора ядерного магнитного экранирования связана с калибровочной инвариантностью, которая в своем простейшем выражении представляет собой нефизическую зависимость результатов вычисления от произвольного начала отсчета магнитного векторного потенциала. Следует подчеркнуть, что при точных расчетах диамагнитный и парамагнитный вклады зависят от калибровки магнитного векторного потенциала, тогда как сама константа экранирования не должна зависеть от выбора начала отсчета магнитного векторного потенциала.

Подчеркнем, что инвариантность при калибровочных преобразованиях подобного рода не сохраняется для большинства приближенных методов, особенно для тех, в которых используется конечный базисный набор.

Наиболее прямое решение этой проблемы – ввести зависимость атомных орбиталей  $\Psi^{(0)}$  базисного набора от магнитного поля  $H$ , дополняя волновые функции экспоненциальным фазовым множителем вида

$$\Psi^{(H)} = \Psi^{(0)} \exp(-ie/2\hbar c[H \times R]r). \quad (3)$$

Такая модификация обеспечивает правильное описание атомной орбитали в однородном магнитном поле независимо от положения атома [17–19], что позволяет устранить калибровочную зависимость результатов. Такие функции получили название калибровочно-инвариантных атомных орбиталей (*Gauge invariant atomic orbitals* (GIAO), или более точно – *Gauge including atomic orbitals* [20]).

В 1963 г. Стивенс с соавторами впервые предложили связанный вариант метода Хартри–Фока (*Coupled Hartree–Fock* – CHF) [21], основанный на решении системы уравнений самосогласованного поля с учетом влияния магнитного поля. Для получения калибровочно-инвариантных результатов при расчетах констант экранирования этот метод требует чрезвычайно больших и гибких базисных наборов (см. например, [22]). Введение в формализм CHF-метода калибровочно-инвариантных атомных орбиталей GIAO (формула (3)) позволило резко уменьшить требования к размеру базиса [23, 24].

Для решения проблемы калибровочной инвариантности было затрачено много усилий и предложены самые разные приближения. Наиболее употребительными были методы IGLO (*Individual Gauge for Localized Orbital*), разработанный Кутцельнигом [25], а также LORG (*Localized Orbitals/Local Origin*) [20]. В методе IGLO в качестве локальных начал отсчета, определяющих комплексный фазовый множитель, используются центры локализованных молекулярных орбиталей.

В работах [26–29] разрабатывались вычислительные схемы, которые были основаны на различных преобразованиях начала отсчета для вектора тока плотности вероятности (2), и все усилия были направлены на то, чтобы парамагнитный вклад, по возможности, был рассчитан наиболее точно. В [26, 27] это методы IGAIM (*Individual Gauges for Atoms in Molecules*), CSGT (*Continuous Set of Gauge Transformations*).

В работах [28, 29] были предложены методы непрерывного преобразования начала отсчета вектора тока плотности вероятности (*Continuous Transformation of Origin of Current Density* – CTOCD) с целью сведения к нулю парамагнитного вклада в экранирование. В [28] была разработана полностью аналитическая вычислительная схема, позволяющая производить непрерывное преобразование начала отсчета для плотности тока, в котором парамагнитный вклад исчезает (метод CTOCD-PZ).

Следует, однако, подчеркнуть, что метод варьирования магнитного векторного потенциала общего вида (не обязательно сводящийся к переносу начала отсчета магнитного векторного потенциала) был впервые предложен Ребане еще в 1960 г. [30].

**1.2. Методы, учитывающие электронную корреляцию.** Известно, что эффекты электронной корреляции могут быть важны, особенно в тех случаях, когда молекулы содержат атомы с неподеленными электронными парами или имеют кратные связи. Для учета эффектов электронной корреляции при расчетах парамагнитного вклада в экранирование (диамагнитные вклады не чувствительны к эффектам электронной корреляции) наиболее известный подход был разработан на основе применения методов поляризационного пропагатора – SOPPA (*Second Order Polarization Propagator Approximation*) [31, 32].

Для малых молекул, содержащих не более 10 тяжелых атомов, были применены post-HF-методы учета эффектов электронной корреляции высокого уровня (MC-IGLO, MC-GIAO, MP3-GIAO, CCSD-GIAO, CCSD(T)-GIAO и др.) (см. [33–35]). Эти методы, однако, требуют огромных вычислительных ресурсов, что мешает их рутинному применению для решения разнообразных физико-химических задач [33].

В последние годы установлено, что многообещающей альтернативой традиционным ab initio методам с учетом электронной корреляции являются методы теории функционала плотности (*Density Functional Theory* – DFT), которые для ХС дают достаточно точные и стабильные результаты даже в случае соединений с переходными металлами, для которых имеют место сильные корреляционные эффекты [36, 37]. Методы DFT могут быть применены к большим молекулярным системам и к ван-дер-ваальсовым молекулам, при этом вычислительные затраты сопоставимы с post-HF-методами [33].

В методах DFT эффекты корреляции учитываются через обменно-корреляционные функционалы. Отправной точкой метода DFT служит основополагающая для теории функционала плотности теорема Хоэнберга–Кона [38], согласно которой плотность основного состояния  $\rho(r)$  однозначно определяет внешний потенциал  $V(r)$ . Однако эта теорема была сформулирована для систем в отсутствие магнитного поля, между тем вектор тока плотности вероятности, а значит, и обменно-корреляционные функционалы должны зависеть от магнитного поля (см. [33, 37, 39, 40]). Необходима была разработка теории функционала плотности, в которой учитывалось бы влияние магнитного поля и обменно-корреляционная энергия являлась бы функционалом и от плотности  $\rho$ , и от парамагнитной плотности тока.

Такая теория (*current-density functional theory* – CDFT), в которой обменно-корреляционные функционалы зависят и от электронной плотности, и от парамагнитного тока плотности вероятности, была развита Н.С. Хенди [40]. В ней для вычисления констант экранирования использовались приближения IGLO и GIAO, с помощью которых преодолевалась проблема калибровочной инвариантности. Было установлено, что влияние парамагнитного тока в обменно-корреляционном функционале на рассчитанные значения константы магнитного экранирования мало [33, 36, 40].

Если сравнить метод DFT с методом CHF, то, в отличие от *связанных* хартри-фоковских уравнений, процедура Кона–Шэма приводит к *несвязанным* DFT-уравнениям (UDFT). В этом случае магнитный гессиан для орбиталей Кона–Шэма является диагональным, что обусловлено тем фактом, что эти энергетические функционалы не зависят от плотности тока, индуцированного магнитным полем [37].

До сих пор предложенные модели для функционалов, в которых учитывался вклад магнитного поля в ХС, приводили к очень малым изменениям рассчитанных констант экранирования по сравнению с расчетами методом UDFT. Это позволяет предположить, что орбитали Кона–Шэма образуют существенно лучший базис для трактовки возмущения, чем, например, орбитали Хартри–Фока [33, 36, 37].

Во многие программные комплексы встроено приближение, в котором не учитывается зависимость функционалов от магнитного поля.

## 2. Квантово-механические методы, применяемые для учета влияния растворителя на константы ядерного магнитного экранирования

Теоретические оценки эффектов среды на свойства и параметры молекул, в частности на константы магнитного экранирования ядер в конденсированных средах (растворах и твердых телах), представляют одну из актуальных проблем современной химической физики, решение которой позволяет корректно интерпретировать экспериментальные данные по изучению физико-химических свойств молекулы в растворе.

Для учета влияния среды на структуру и свойства молекулы был предложен ряд методов, которые дают возможность получить приближенную волновую функцию растворенной молекулы, возмущенной влиянием молекул растворителя. Одно из приближений – дискретная кластерная модель (модель супермолекулы), в которой несколько молекул растворителя в первой сольватной оболочке учитываются в гамильтониане вместе с растворенной молекулой. Другой подход состоит в использовании модели однородного диэлектрического континуума (см. литературу в обзорах [41–43]), в которой растворенная молекула взаимодействует с поляризуемой диэлектрической средой через так называемое реакционное поле (*reaction field*). Это поле реакции получается путем решения уравнений Лапласа (или Пуассона) при заданных граничных условиях. В результате можно оценить статистически усредненные дальнедействующие (*long-range*) эффекты (электростатические и поляризационные взаимодействия), создаваемые молекулами растворителя.

Среди широко известных подходов можно выделить использование различных уровней приближений континуальных моделей – поляризованная континуальная модель (*Polarizable Continuum Model* – PCM), модель IEF-PCM (*Polarizable Continuum Model with Integral Equation Formalism*). Диэлектрические континуальные модели успешно были применены для учета эффектов растворителя в химических реакциях, конформационных свойств, спектроскопических данных [42]. Наконец, в последнее время используются смешанные модели, в которых супермолекулярный подход с учетом ближайших молекул сольватной оболочки применяется в сочетании с континуальным методом. Новые модели сольватации были предложены в работе [43].

Для молекул больших размеров, представляющих интерес для биологии и медицины, расчеты магнитно-резонансных параметров с учетом электронной корреляции требуют неоправданно больших вычислительных затрат. При этом можно принять во внимание, что константы экранирования носят локальный характер, и учет эффектов электронной корреляции высокого уровня требуется только вблизи магнитного ядра, представляющего интерес, а остальная часть молекулы могла бы быть описана на более низком уровне приближения.

Как правило, вычисление ХС для всей большой молекулярной системы не только чрезвычайно затратная процедура по времени и ресурсам, но и зачастую не представляет большого интереса. Например, активные центры в биологической системе локализованы лишь в малой области. В таких случаях только для данной локализованной подсистемы необходимо применить более корректные методы квантовой механики (QM) высокого уровня. При этом остальная часть может быть описана с использованием менее точных приближений, основанных на методах эмпирической молекулярной механики (ММ). Такой подход используется в гибридных методах: методе QM/ММ, основанном на сочетании методов квантовой механики и молекулярной механики (ММ) [44–46] и методе ONIOM [47, 48].

Когда, с одной стороны, молекулярные системы слишком большие для полного квантово-механического описания, а с другой – к ним не могут быть применены строго классические методы, поскольку имеют место большие перераспределения электронной плотности, разрывы и образование новых химических связей, то для атомов, которые непосредственно включены в химический процесс, применяются методы QM. В то же время остальная часть системы описывается силовыми полями метода ММ.

В приближении ONIOM молекула разделяется на несколько фрагментов, каждый из которых описывается на разном уровне теории. Наиболее важная часть, например растворенная молекула, описывается на самом высоком уровне теории, для описания остальных частей молекулы используются методы, требующие меньших вычислительных ресурсов (это могут быть методы молекулярной механики, полуэмпирические методы или методы HF без учета электронной корреляции). Ключевым моментом для успешного применения метода ONIOM является корректное разделение областей, в частности грамотное моделирование области, для которой необходимо применить более строгое теоретическое описание.

В методе ONIOM, когда молекула разделяется на два фрагмента (слоя), полная энергия системы состоит из трех независимых вычислений:

$$E^{\text{ONIOM}} = E_{\text{model}}^{\text{high}} + E_{\text{real}}^{\text{low}} - E_{\text{model}}^{\text{low}}. \quad (4)$$

Здесь индекс “real” соответствует полной системе, которая описывается на низком вычислительном уровне (“low”), в то время как “model” – части системы, энергия которой вычисляется как на высоком (“high”), так и на низком уровнях приближения.

A priori нет никаких ограничений на уровень теории, которая может быть использована для описания QM-подсистемы. Это могут быть методы *ab initio* или DFT. Расчеты биологических молекул методами QM/ММ в большинстве случаев проводятся с использованием полуэмпирических методов (AM1 и PM3).

В работе [49] был представлен гибридный метод для вычисления тензора химического сдвига в сложных конденсированных средах с использованием комбинации *ab initio* расчетов ХС с QM/ММ-приближением. Была предложена модификация QM/ММ-техники за счет добавления в электронный гамильтониан универсальных потенциалов, описывающих отталкивание. В [50] рассмотрена применимость метода ONIOM при изучении слабых взаимодействий в димерах спиртов с использованием метода MP2 и расширенных базисных наборов.

Результаты применения описанных выше методов для расчетов ХС ядер фосфора  $^{31}\text{P}$  фосфорсодержащих молекул в газовой фазе и в различных растворителях показали эффективность континуальной модели и метода ONIOM в сочетании с моделью супермолекулы [51, 52].

В табл. 1 приведены результаты проведенных нами расчетов с применением методов ONIOM констант магнитного экранирования ядер фосфора в молекуле

Табл. 1

Результаты расчетов абсолютных значений констант магнитного экранирования ядер  $^{31}\text{P}$   $\sigma$  (м.д.), и химических сдвигов  $\delta$  (относительно 85%-ного  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) триметилбетаина  $((\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2)$  в кластерах с тремя, пятью и семью молекулами ацетона, полученные с помощью методов UB3LYP/6-31G(d,p) и ONIOM(UB3LYP-GIAO:AM1)

	UB3LYP/ 6-31G(d,p)	ONIOM(UB3LYP/6-31G(d,p):AM1)	
	$(\text{CH}_3)_3\text{P}-\text{CS}_2$ + aceton (3)	“Model” system: $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2$ (UB3LYP/6-31G(d,p)) “Real” system: $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2$ + aceton (5) (AM1)	“Model” system: $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2$ + aceton (3) (UB3LYP/6-31G(d,p)) “Real” system: $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2$ + aceton (7) (AM1)
$\sigma$ $^{31}\text{P}$	367.97	364.9605	353.28
$\delta$ $^{31}\text{P}$	5.46	8.47	20.15
Эксп.	21.65 <sup>1)</sup>		

<sup>1)</sup> Экспериментальные значения ХС относительно 85%-ного водного раствора орто-фосфорной кислоты были получены Штырлином с соавторами (см. литературу в [51]) для молекулы бетаина с более сложным заместителем (Bu).

триметилбетаина в растворе ацетона, которые были сравнены с экспериментальными данными. ХС рассчитаны по формуле [51]:

$$\delta^{\text{calc}}(\text{S}) = \sigma^{\text{calc}}(\text{P}_4\text{O}_6) - \sigma^{\text{calc}}(\text{S}) + 112.5, \quad (5)$$

где  $\sigma^{\text{calc}}(\text{S})$  – рассчитанное значение константы экранирования исследуемого вещества (S), а  $\delta^{\text{calc}}(\text{S})$  – рассчитанное значение химического сдвига относительно 85%-ного водного раствора  $\text{H}_3\text{PO}_4$  для S. Постоянная 112.5 – экспериментальное значение химического сдвига ядра фосфора в молекуле  $\text{P}_4\text{O}_6$  относительно 85%-ного водного раствора  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .

Как можно видеть, расчеты ХС для кластера всего с тремя молекулами растворителя (ацетона) вокруг триметилбетаина не позволяют получить согласие с экспериментальными значениями ХС. Однако расчеты с применением метода QM/MM с большим числом молекул растворителя (7) (см. рис. 1) и более строгим описанием в рамках метода UB3LYP/6-31G(d,p) кластера с тремя молекулами ацетона показывают неплохое согласие с экспериментом.

Нами были проведены расчеты электронной и пространственной структур молекулярного кластера молекулы триметилбетаина с семью молекулами диметилсульфоксида (DMSO). Расчеты были проведены в рамках теории функционала плотности методом PBE/6-31G(d,p) с полной оптимизацией геометрических параметров. Пространственная структура такого кластера приведена на рис. 2.

В табл. 2 приведены результаты расчетов констант магнитного экранирования ядра фосфора в молекуле триметилбетаина в кластере с семью молекулами диметилсульфоксида (DMSO), а также с применением метода ONIOM (формула (3)), в котором двумя методами – PBE/6-31G(d,p) и UB3LYP/6-31G(d,p) – рассчитывался кластер из молекулы триметилбетаина с четырьмя ближайшими молекулами диметилсульфоксида (DMSO), а весь кластер с семью молекулами растворителя рассчитывался методом AM1. Сравнение с экспериментальными ХС показывает, что в данном случае хорошее согласие с экспериментом наблюдается в случае структуры кластера с семью молекулами DMSO. Этот результат говорит о том, что полная оптимизация всех геометрических параметров кластера, проведенная методом PBE/6-31G(d,p), позволила получить «правильную» структуру первой

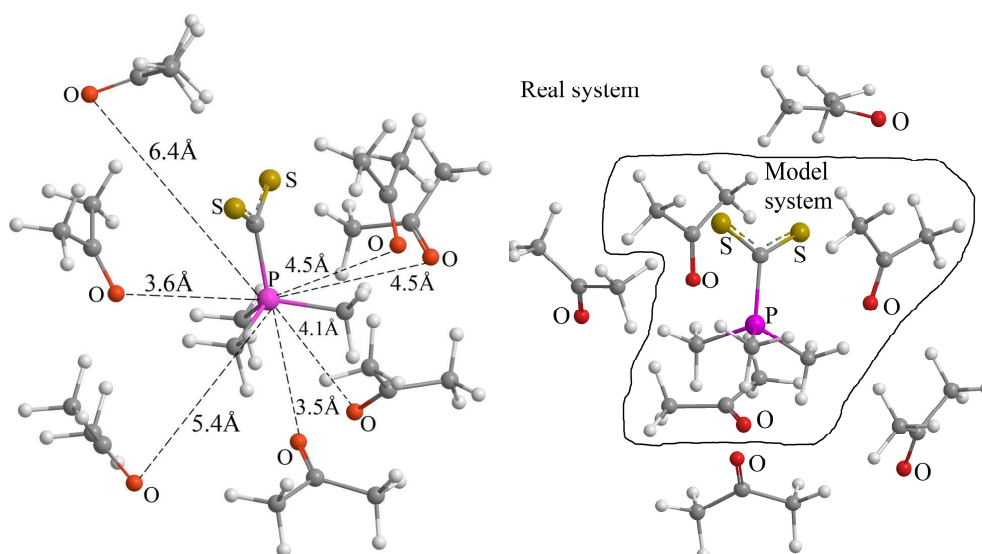


Рис. 1. Пространственная структура кластера молекулы  $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2$  с семью молекулами ацетона, рассчитанная методом ONIOM (UB3LYP/6-31G (d,p):AM1). Система “model” включает молекулу триметилбетаина и три ближайшие молекулы ацетона (справа)

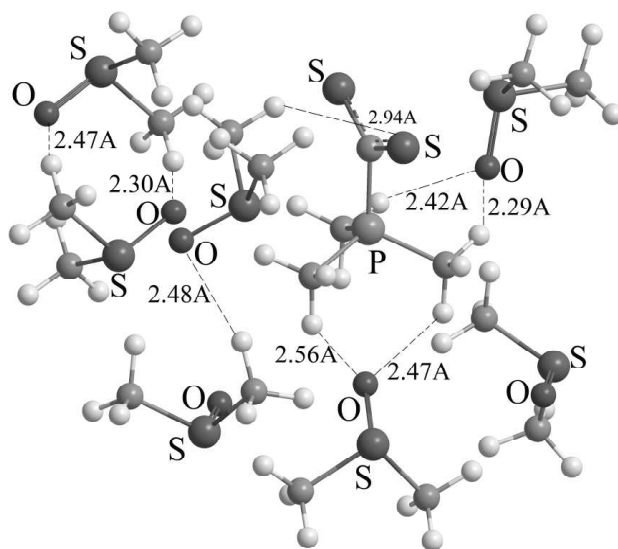


Рис. 2. Пространственная структура триметилбетаина  $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2$  с семью молекулами диметилсульфоксида, рассчитанная методом PBE/6-31G(d,p) с полной оптимизацией всех геометрических параметров

сольватной оболочки вокруг молекулы триметилбетаина, в которой можно не только видеть образование коротких связей за счет слабых ван-дер-ваальсовых взаимодействий между растворенной молекулой с молекулами растворителя, но, как показывает анализ, и наличие специфических взаимодействий (в данном случае водородных связей) между молекулами растворителя. Что касается выбора функционала для расчетов в приближении ONIOM, то можно видеть, что результаты, полученные для разных функционалов – PBE и B3LYP, примерно сопоставимы.



Табл. 2

Результаты расчетов абсолютных значений констант магнитного экранирования ядер  $^{31}\text{P}$   $\sigma$  (м.д.), и химических сдвигов  $\delta$  (относительно 85%-ного  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) триметилбетаина  $((\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2)$  в кластерах с семью молекулами DMSO, полученные с помощью методов PBE/6-31G(d,p), ONIOM (PBE:AM1) и ONIOM (UB3LYP:AM1)

	PBE/6-31G(d,p)	ONIOM (PBE/6-31G(d,p):AM1)	ONIOM (UB3LYP/6-31G(d,p):AM1)
	$(\text{CH}_3)_3\text{P}-\text{CS}_2 + 7 \text{ DMSO}$	“Model” system: $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2 + 4 \text{ DMSO}$ (PBE/6-31G(d,p)) “Real” system: $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2 + 7 \text{ DMSO}$ (AM1)	“Model” system: $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2 + 4 \text{ DMSO}$ (UB3LYP/6-31G(d,p)) “Real” system: $(\text{CH}_3)_3\text{PCS}_2 + 7 \text{ DMSO}$ (AM1)
$\sigma \text{ } ^{31}\text{P}$	350.71	343.56	345.16
$\delta \text{ } ^{31}\text{P}$	23.35	29.96	28.27
Эксп.	24.89 <sup>1)</sup>		

<sup>1)</sup> См. примечание к табл. 1.

### 3. Расчеты констант ядерного магнитного экранирования с применением методов молекулярной динамики

В рассмотренных выше квантово-механических методах, применяемых для учета влияния растворителя на константы ядерного магнитного экранирования, вычисление обычно проводится для статических одной или нескольких конфигураций. Между тем для широкого класса молекулярных систем в конденсированной фазе физический отклик растворенной молекулы на приложенное магнитное поле представляет собой сложное явление, обусловленное взаимодействием с окружающей средой (растворителем) и флуктуацией геометрии как растворенной молекулы, так и окружающих молекул растворителя. Кластерные вычисления, выполненные на оптимизированной геометрии, не всегда позволяют описать реальную ситуацию, которая учитывала бы флуктуацию во времени молекул растворителя вокруг растворенной молекулы. В последнее десятилетие появились работы, в которых расчеты ХС проводятся в сочетании с методами молекулярной динамики, как классической, так и *ab initio*.

В случае, когда QM/MM-приближение используется в комбинации с методами МД, расчеты структуры и свойств молекулярной системы проводятся для ряда конфигураций, выделенных из МД-симуляций. В этих случаях изучаемое молекулярное свойство получается из статистического усреднения по конфигурациям [49, 53–58]. В работе [49] расчеты ХС протонов в воде были проведены в рамках метода, в котором сочетаются классические силовые поля с методом МД Кара–Парринелло (Car–Parrinello Molecular Dynamics – CPMD) [59]. Уравнения Кона–Шэма решались с использованием базисной системы, состоящей из плоских волн. Динамические симуляции были проведены при периодических граничных условиях для суперячейки с 64 молекулами воды. Результаты динамических симуляций сравнивались с данными расчетов с применением разработанного в [49] гибридного метода QM/MM. Такая комбинация гибридного QM/MM-метода с методом МД позволяет эффективно осуществлять симуляцию в пикосекундном диапазоне сложных молекулярных систем, таких как сольватированные макромолекулы или жидкости.

В работе [54] была продемонстрирована важность включения динамических эффектов для точного воспроизведения экспериментальных спектроскопических данных для растворов. Была представлена эффективная дискретно-континуальная

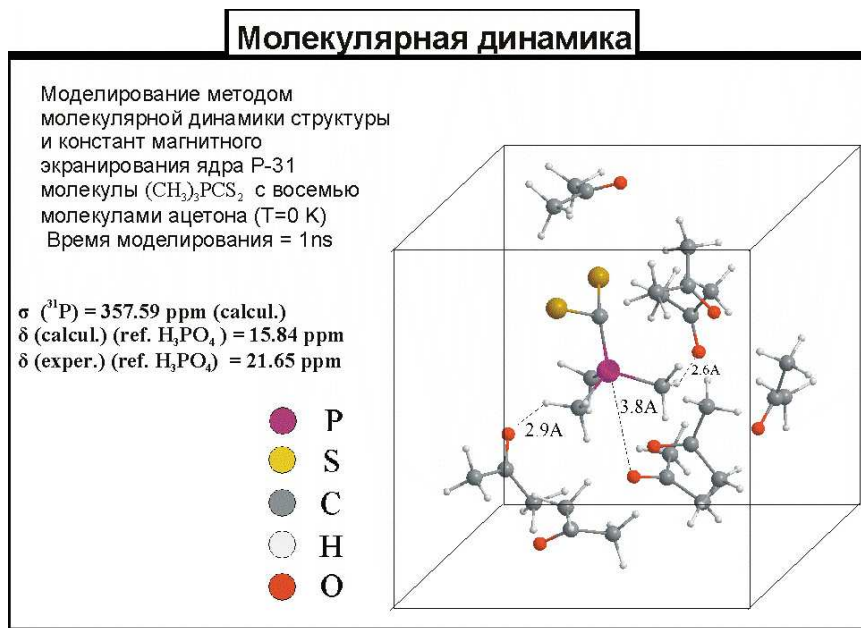


Рис. 3. Результаты расчетов структуры и констант магнитного экранирования ядра  $^{31}\text{P}$  молекулы триметилбетаина в окружении восьми молекул ацетона методом классической МД

модель, пригодная для описания неперiodических систем (жидкости, растворы), в которой гибридный QM/MM-метод применялся в сочетании с континуальным методом и методами МД. Эта модель была применена для описания динамического поведения раствора ацетона в воде, при этом микроскопическая подсистема I, которая включала в себя растворенную молекулу ацетона с ближайшими молекулами растворителя, была встроена в сферическую полость диэлектрического континуума с радиусом 11.8 Å.

Нами методы классической МД применены для кластера из молекулы триметилбетаина в окружении 8 молекул ацетона (рис. 3). Структура кластера была предварительно рассчитана MM-методом. Расчеты динамических симуляций проводились с помощью программы GROMACS [60] в микроканоническом ансамбле с использованием периодических граничных условий и силового поля OPLS [61, 62] при 0 K. Уравнения движения интегрировали с шагом 1 фс с использованием алгоритма Верле [63]. Время моделирования составило 1 нс, шаг полагался равным 1 фс. Вообще говоря, значения констант экранирования в процессе моделирования должны рассчитываться для разных пространственных конфигураций всех молекул рассматриваемой молекулярной системы в ходе динамической симуляции. Тогда константа экранирования должна быть получена путем статистического усреднения по конфигурациям.

На рис. 3 приведено значение константы экранирования 357.59 м.д., рассчитанное для одной из таких конфигураций, полученной в результате процесса моделирования в течение 1 нс. Значение ХС (15.84 м.д.) относительно 85%-ного водного раствора  $\text{H}_3\text{PO}_4$  рассчитано по формуле (5) и сравнено с экспериментальным значением [52]. Наблюдаемое расхождение ( $\sim 5.8$  м.д.) можно объяснить неполным учетом всех возможных конфигураций в процессе динамической симуляции. Работа в этом направлении будет продолжена.

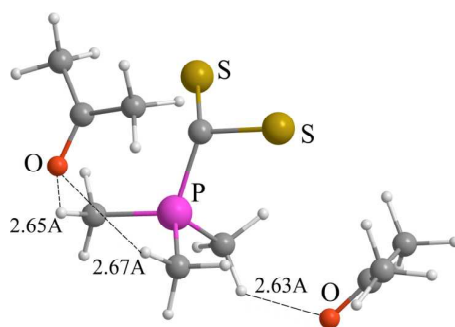


Рис. 4. Структура молекулярного кластера, полученная в процессе динамической симуляции в течение 1 нс при 0 К (размер шага 1 фс)

В работе [52] нами были проведены расчеты кластера молекулы триметилбетаина с двумя молекулами ацетона методом UB3LYP/6-31G(d,p). Для структуры этого кластера были применены методы классической МД, которые позволяют проследить как за внутренними движениями растворенной молекулы (внутреннее вращение метильных групп, колебания атомов), так и за движениями молекул растворителя, которые «связаны» между собой и с растворенной молекулой вандер-ваальсовыми взаимодействиями. На рис. 4 приведена структура этого кластера, полученная в процессе динамической симуляции в течение 1 нс =  $10^6$  фс при температуре 0 К (размер шага 1 фс, число шагов  $10^6$ ).

На рис. 5 и 6 показаны траектории (*snapshots*) изменений межмолекулярных расстояний в процессе динамического моделирования при 0 К и 300 К соответственно. Как можно видеть из рис. 5, в процессе динамических изменений при 0 К начиная с некоторого времени (400 пс) расстояния между указанными атомами стабилизируются, полученная при этом геометрия молекулярной системы в целом согласуется с оптимизированными параметрами молекулярного кластера, рассчитанными в рамках метода UB3LYP/6-31G(d,p).

#### 4. Магнитное экранирование ядер в сложных периодических молекулярных системах в твердой фазе

Между величинами изотропных ХС в растворе (в неполярном растворителе) и сдвигов, измеренных в твердом теле, в большинстве случаев наблюдается не очень существенное различие. Однако, в принципе, между экспериментальными значениями ХС в растворе и в твердой фазе может наблюдаться значительная разница, обусловленная как изменениями структуры и (или) динамики самой молекулы при переходе от раствора к твердому телу, так и сильными межмолекулярными взаимодействиями в твердом теле.

До недавнего времени при вычислении ЯМР ХС в сложных периодических системах использовались изложенные выше традиционные методы, разработанные для молекул в газовой фазе и применяемые для молекулярных кластеров больших размеров. Когда рассматриваются такие системы, то, в отличие от молекул в газовой фазе, необходимо учесть кристаллическое окружение, которое может влиять на магнитно-резонансные параметры. Определенные трудности можно преодолеть путем использования в подобных случаях молекулярных кластеров достаточно больших размеров, однако значения рассчитанных ХС во многих случаях при увеличении размера кластера имеют большой разброс. Вычисления, выполненные для истинно периодических систем, то есть таких, в которых имеет место трансляционная симметрия, позволяют преодолеть эти проблемы.

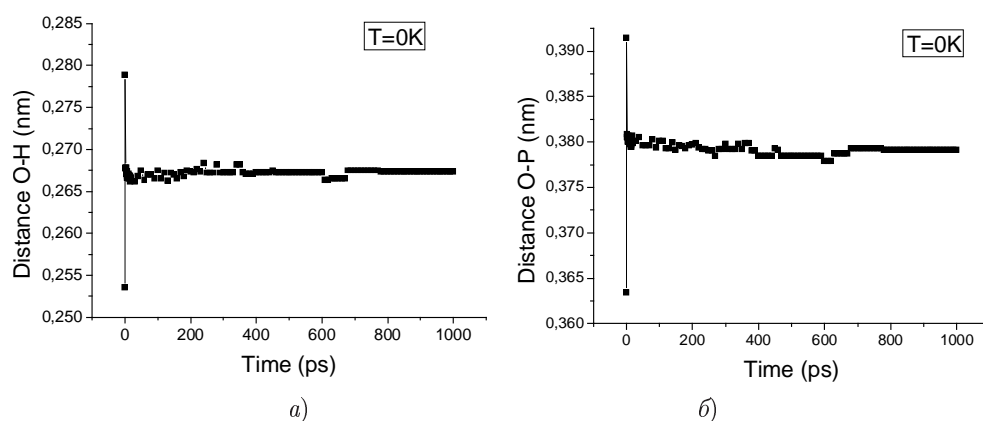


Рис. 5. Зависимости межмолекулярных расстояний между атомом кислорода молекулы ацетона и атомом водорода метильной группы триметилбетаина (а), а также между атомом кислорода молекулы ацетона и атомом фосфора молекулы триметилбетаина (б) от времени в процессе динамической симуляции (0 K) с шагом 1 фс

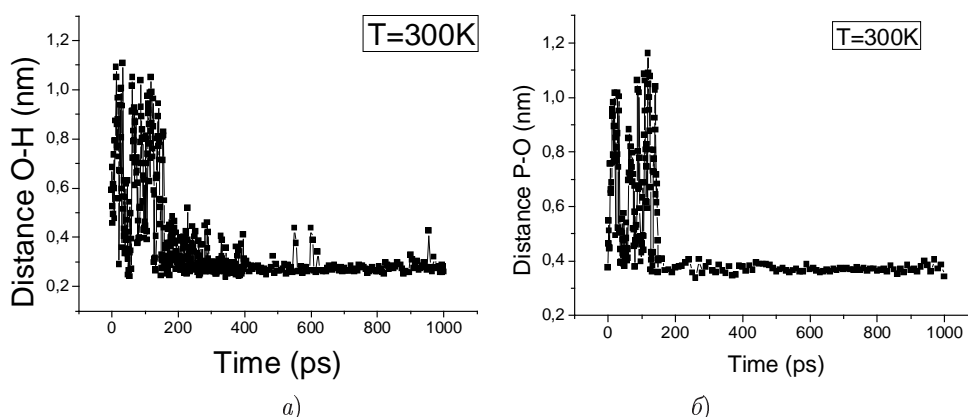


Рис. 6. Зависимости межмолекулярных расстояний между атомом кислорода молекулы ацетона и атомом водорода метильной группы триметилбетаина (а), и атомом кислорода ацетона и атомом фосфора (б) в процессе динамической симуляции (300 K) с шагом 1 фс

В настоящее время только начали развиваться методы, которые позволяют интерпретировать данные ЯМР для систем в конденсированной фазе с периодическими граничными условиями (кристаллы, твердые тела, жидкости) [10, 65, 66].

В [64] впервые была развита теория для *ab initio* расчетов ЯМР химических сдвигов в расширенных конденсированных средах с использованием периодических граничных условий и гамильтониана, который учитывает все электроны.

В [65] было представлено альтернативное приближение, которое в [67] применено к молекулярным кристаллам с сильными водородными связями.

Для моделирования бесконечных периодических систем больших размеров наиболее подходящим является базисный набор, который состоит из комбинации плоских волн. Волновая функция должна быть периодической по отношению к трансляциям вдоль вектора решетки  $R$ :  $\Psi'(r) = e^{ikR}\Psi(r)$ . Это приближение ведет к упрощенным уравнениям Кона–Шэма, в которых кинетический член принимает диагональный вид, а различные потенциалы могут быть рассчитаны через фурье-

преобразования. Влияние электронов остова учитывается с помощью псевдопотенциалов, применение которых существенно уменьшает вычислительные затраты. Однако использование псевдопотенциалов создает дополнительные трудности при расчетах параметров ЯМР, для корректного вычисления которых необходимо правильно описать электронную волновую функцию вокруг магнитного ядра. В [66] были реконструированы гамильтониан и полная волновая функция с использованием метода PAW (*projector augmented wave*). Выражение для тензора магнитного экранирования было получено, исходя из выражения для вектора тока плотности вероятности (1) и, соответственно, из линейной поправки по отношению к магнитному полю. Метод был успешно применен для вычисления компонент тензора экранирования ядер  $^{13}\text{C}$  в органических кристаллах [10].

### Заключение

Высокая чувствительность констант ядерного магнитного экранирования (ХС) и сильная зависимость ХС от электронного окружения делают метод спектроскопии ЯМР особенно привлекательным для изучения строения и свойств вещества. Вместе с тем высокая чувствительность ХС к окружению приводит к необходимости применять для интерпретации экспериментальных значений ХС особенно точные вычислительные методы. В данном обзоре представлено развитие теории химических сдвигов и квантово-химических методов расчета констант ядерного магнитного экранирования, начиная с традиционной теории возмущений и вариационных методов в разных вариантах, которые были актуальны в 50–80-е годы XX в. Константа ядерного магнитного экранирования – параметр, характеризующий магнитное свойство второго порядка, величина которого мала по сравнению с энергией молекулы в отсутствие возмущений. Отсюда возникает необходимость использования расширенных базисных наборов для правильного описания электронной структуры вокруг магнитного ядра. Другая проблема при теоретической интерпретации ХС – калибровочная зависимость результатов расчета от выбора начала отсчета магнитного векторного потенциала, которая особенно значима, когда используются приближенные базисные наборы. Этим обусловлен тот факт, что квантово-механическая теория ядерного магнитного экранирования развивалась в течение нескольких десятилетий, прежде чем достигла такого уровня, когда стало возможным более или менее корректно описать абсолютное значение константы экранирования для молекулы в газовой фазе. Для того чтобы объяснить экспериментальные данные спектроскопии ЯМР для вещества в растворе, потребовалось развитие теории констант экранирования с учетом эффектов среды, принимая во внимание межмолекулярные взаимодействия и поляризацию электронной плотности на разных уровнях приближения. В настоящее время актуальным является развитие методов МД, как классической, так и квантово-механической, с целью правильного описания флуктуации во времени геометрических параметров как растворенной молекулы, так и окружающих молекул растворителя и учета влияния этих процессов на величину константы ядерного магнитного экранирования.

Методы расчета ХС, разработанные для молекул в газовой фазе, сыграли исключительно важную роль и легли в основу методов вычисления магнитно-резонансных параметров в растворах и расширенных молекулярных системах, включая молекулярные системы в твердой фазе с периодическими граничными условиями. Эти методы в сочетании с методами молекулярной динамики требуют дальнейшего развития.

### Summary

*R.M. Aminova, A.V. Aganov, E.R. Martynchuk.* Evolution of Nuclear Magnetic Shielding Theory: From Molecule in the Gas Phase to Large Molecular Systems.

The paper considers the current state of the theory and non-empirical methods of nuclear magnetic shielding constants calculation for molecules in the gas phase and in condensed media (solutions and solids), i.e. discrete supermolecular model, continuum models in different approaches, mixed models, methods of quantum mechanics/molecular mechanics combined with the methods of molecular dynamics. The results of calculations of magnetic shielding constants of phosphorous nuclei in trimethylbetaine molecules in acetone and dimethylsulfoxide solvents using QM/MM, ONIOM and molecular dynamics methods are given as an example.

**Key words:** nuclear magnetic shielding, chemical shifts, density functional theory, continuum models, polarizable continuum model, ONIOM, molecular dynamics, solid.

### Литература

1. *Zhang W., Sato T., Smith S.O.* NMR spectroscopy of basic/aromatic amino acid clusters in membrane proteins // *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* – 2006. – V. 48, No 4. – P. 183–199.
2. *Wuthrich K.* NMR in structural biology. – World Scientific Pub. Co. Inc., 1995. – 760 p.
3. *Besley N.A., Noble A.* NMR chemical shifts of molecules encapsulated in single walled carbon nanotubes // *J. Chem. Phys.* – 2008. – V. 128, No 10. – P. 101102-1–101102-4.
4. *Nguyen T.-Q., Martel R., Avouris P., Bushey M.L., Brus L., Nuckolls C.* Molecular interactions in one-dimensional organic nanostructures // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126, No 16. – P. 5234–5242.
5. *Ребане Т.К.* Магнитные свойства молекул с замкнутыми оболочками // *Современные проблемы квантовой химии (строение и свойства молекул)* / Под ред. М.Г. Веселова. – Л.: Наука, 1986. – С. 165–210.
6. *O'Reilly D.E.* Chemical shift calculations // *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* – 1967. – V. 2. – P. 1–61.
7. *Аминова Р.М.* Вариационный метод расчета линейного по электрическому полю эффекта на величину константы ядерного магнитного экранирования // *Теорет. и эксперим. химия.* – 1969. – Т. 5, № 2. – С. 264–267.
8. *Аминова Р.М., Губайдуллина Р.З.* Неэмпирический расчет линейной вариации в электрическом поле константы магнитного экранирования протона в связях C–H // *Журн. структ. химии.* – 1969. – Т. 10, № 2. – С. 253–258.
9. *Aminova R.M.* Calculation of nuclear magnetic resonance shielding in diatomic molecules with LCAO MO functions and gaussian expansion // *Mol. Phys.* – 1979. – V. 37, No 1. – P. 319–323.
10. *Johnston J.C., Luliucci R.J., Facelli J.C., Fitzgerald G., Mueller K.T.* Intermolecular shielding contributions studied by modeling the  $^{13}\text{C}$  chemical-shift tensors of organic single crystals with plane waves // *J. Chem. Phys.* – 2009. – V. 131, No 14. – P. 144503–144510.
11. *Ramsey N.F.* Magnetic shielding of nuclei in molecules // *Phys. Rev.* – 1950. – V. 78, No 6. – P. 699–703.
12. *Kolker H.J., Karplus M.* Theory of nuclear magnetic shielding in diatomic molecules // *J. Chem. Phys.* – 1964. – V. 41, No 5. – P. 1259–1266.
13. *Langhoff P.W., Karplus M., Hurst R.P.* Approximations to Hartree–Fock perturbation theory // *J. Chem. Phys.* – 1966. – V. 44, No 2. – P. 505–514.

14. *Aminova R.M.* Gauge-invariant atomic orbital calculations of intramolecular chemical shifts due to localized molecular fragments // *J. Mol. Structure (Theochem)*. – 1989. – V. 183, No 3–4. – P. 215–222.
15. *Аминова Р.М., Аганов А.В., Закирова Г.К.* Неэмпирические расчеты влияния молекулярных фрагментов на протонные химические сдвиги // *Теор. и экспер. химия*. – 1990. – Т. 26, № 2. – С. 149–157.
16. *Аминова Р.М., Аганов А.В., Закирова Г.К., Арбузов Б.А.* Протонные химические сдвиги и пространственная структура семичленных 1,3,2-диокса-гетероциклов и их шестичленных гетероаналогов // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1988. – Т. 3. – С. 537–544.
17. *London F.* Quantum theory of interatomic currents in aromatic compounds // *J. Phys. Radium*. – 1937. – V. 8, No 10. – P. 397–409.
18. *Pople J.A.* Molecular-orbital theory of diamagnetism. I. An approximate LCAO scheme // *J. Chem. Phys.* – 1962. – V. 37, No 1. – P. 53–59.
19. *Ландау Л.Д., Лившиц Е.М.* Квантовая механика. – М.: Наука, 1963. – 702 с.
20. *Hansen A.E., Bouman T.D.* Localized orbital/local origin method for calculation and analysis of NMR shieldings. Applications to  $^{13}\text{C}$  shielding tensors // *J. Chem. Phys.* – 1985. – V. 82, No 11. – P. 5035–5047.
21. *Stevens R.M., Pitzer R.M., Lipscomb W.N.* Perturbed Hartree–Fock calculations. I. Magnetic susceptibility and shielding in the LiH molecule // *J. Chem. Phys.* – 1963. – V. 38, No 2. – P. 550–560.
22. *Holler R., Lischka H.* Coupled-Hartree–Fock calculations of susceptibilities and magnetic shielding constants. II. The second row hybrids NaH,  $\text{MgH}_2$ ,  $\text{AlH}_3$ ,  $\text{SiH}_4$ ,  $\text{PH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{S}$  and HCl // *Mol. Phys.* – 1980. – V. 41, No 5. – P. 1041–1050.
23. *Ditchfield R.* Self-consistent perturbation theory of diamagnetism. I. A gauge-invariant LCAO method for NMR chemical shifts // *Mol. Phys.* – 1974. – V. 27, No 4. – P. 789–807.
24. *Wolinski K., Hilton J.F., Pulay P.* Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – P. 8251–8260.
25. *Kutzelnigg W.* Theory of magnetic susceptibilities and NMR chemical shifts in terms of localized quantities // *Isr. J. Chem.* – 1980. – V. 19. – P. 193–200.
26. *Geertsen J.* A solution of the gauge-origin problem for the magnetic shielding constant // *Chem. Phys. Lett.* – 1991. – V. 179, No 5–6. – P. 479–482.
27. *Keith T.A., Bader R.F.W.* Calculation of magnetic response properties using a continuous set of gauge transformations // *Chem. Phys. Lett.* – 1993. – V. 210, No 1–3. – P. 223–231.
28. *Coriani S., Lazzertti P., Malagoli M., Zanasi R.* On CHF calculations of second-order magnetic properties using the method of continuous transformation of origin of the current density // *Theoret. Chim. Acta*. – 1994. – V. 89, No 2–3. – P. 181–192.
29. *Zanasi R., Lazzertti P., Malagoli M., Piccinini F.* Molecular magnetic properties within continuous transformations of origin of the current density // *J. Chem. Phys.* – 1995. – V. 102, No 18. – P. 7150–7157.
30. *Ребане Т.К.* Метод варьирования векторного потенциала в расчетах магнитных свойств молекул // *Вестн. Ленингр. ун-та*. – 1964. – № 22. – С. 26–36.
31. *Oddershede J., Geertsen J.* Nuclear magnetic shieldings and spin rotation constants of HF and  $\text{N}_2$  // *J. Chem. Phys.* – 1990. – V. 92, No 10. – P. 6036–6042.

32. *Ruud K., Helgaker T., Kobayashi R., Jorgensen P., Bak K.L., Jensen H.J.Aa.* Multiconfigurational self-consistent field calculations of nuclear shieldings using London atomic orbitals // *J. Chem. Phys.* – 1994. – V. 100, No 11. – P. 8178–8185.
33. *Cui Q., Karplus M.* Molecular Properties from combined QM/MM Methods. 2. Chemical shifts in large molecules // *J. Phys. Chem. B.* – 2000. – V. 104, No 15. – P. 3721–3743.
34. *Gauss J., Stanton J.F.* Gauge-invariant calculation of nuclear magnetic shielding constants at the coupled-cluster singles and doubles level // *J. Chem. Phys.* – 1995. – V. 102, No 1. – P. 251–253.
35. *Gauss J., Stanton J.F.* Electron-correlated approaches for the calculation of NMR chemical shifts // Prigogine I., Rice S.A. (Eds.) *Advances in Chemical Physics.* – John Wiley & Sons, 2002. – P. 366–422.
36. *Kaup M., Malkin V.G., Malkina O.L.* NMR of transition metal compounds // *Encyclopedia of Computational Chemistry* / Ed. by P.v.R. Schleyer. – Chichester: John Wiley & Sons Intersci., 1998. – P. 1857–1866.
37. *Buhl M., Kaup M., Malkina O.L., Malkin V.G.* The DFT route to NMR chemical shifts // *J. Comp. Chem.* – 1999. – V. 20, No 1. – P. 91–105.
38. *Hohenberg P., Kohn W.* Inhomogeneous Electron Gas // *Phys. Rev.* – 1964. – V. 136, No 3B. – P. B864–B871.
39. *Van Wullen C.* Density functional calculation of nuclear magnetic resonance chemical shifts // *J. Chem. Phys.* – 1995. – V. 102, No 7. – P. 2806–2811.
40. *Lee A.M., Handy N.C., Colwell S.M.* The density functional calculation of nuclear shielding constants using London atomic orbitals // *J. Chem. Phys.* – 1995. – V. 103, No 23. – P. 10095–10109.
41. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R.* Quantum mechanical continuum solvation models // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105, No 8. – P. 2999–3093.
42. *Bagno A., Rastrelli F., Saielli G.* NMR techniques for the investigation of solvation phenomena and noncovalent interactions // *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* – 2005. – V. 47, No 1–2. – P. 41–93.
43. *Ribeiro R.F., Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G.* Solvent dependence of  $^{14}\text{N}$  Nuclear magnetic resonance chemical shielding constants as a test of the accuracy of the computed polarization of solute electron densities by the solvent // *J. Chem. Theory Comput.* – 2009. – V. 5, No 9. – P. 2284–2300.
44. *Kongsted J., Nielsen C.B., Mikkelsen K.V., Christiansen O., Ruud K.* Nuclear magnetic shielding constants of liquid water: insights from hybrid quantum mechanics/molecular mechanics models // *J. Chem. Phys.* – 2007. – V. 126, No 3. – P. 034510-1–034510-8.
45. *Gester R.M., Georg H.C., Canuto S., Caputo M.C., Provasi P.F.* NMR chemical shielding and spin-spin coupling constants of liquid  $\text{NH}_3$ : A systematic investigation using the sequential QM/MM method // *J. Phys. Chem. A.* – 2009. – V. 113, No 52. – P. 14936–14942.
46. *Wang B., Merz K.M.* A fast QM/MM (Quantum Mechanical/Molecular Mechanical) approach to calculate nuclear magnetic resonance chemical shifts for macromolecules // *J. Chem. Theory Comput.* – 2006. – V. 2, No 1. – P. 209–215.
47. *Karadakov P.B., Morokuma K.* ONIOM as an efficient tool for calculating NMR chemical shielding constants in large molecules // *Chem. Phys. Lett.* – 2000. – V. 317. – P. 589–596.
48. *Karadakov P.B.* *Ab Initio* calculation of NMR shielding constants // *Modern Magn. Resonance* / Ed. by G.A. Webb. – Springer, 2006. – P. 63–70.



49. *Sebastiani D., Rothlisberger U.* Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts from Hybrid DFT QM/MM Calculations // J. Phys. Chem. B. – 2004. – V. 108, No 9. – P. 2807–2815.
50. *Tschumper G.S., Morokuma K.* Gauging the applicability of ONIOM (MO/MO) methods to weak chemical interactions in large systems: hydrogen bonding in alcohol dimers // J. Mol. Struct. (Theochem). – 2002. – V. 592, No 1–2. – P. 137–147.
51. *Байсупова Э.Р., Аминова Р.М.* Расчеты пространственной структуры и констант магнитного экранирования ядер  $^{31}\text{P}$  молекулярных наноразмерных кластеров квантовохимическими методами // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2009. – Т. 151, кн. 1. – С. 24–33.
52. *Aminova R.M., Baisupova E.R., Aganov A.V.* Calculations of  $^{31}\text{P}$  Magnetic shielding constants of derivatives of betaine and phosphine molecules dissolved in different solvents by using supermolecular model and combined methods of quantum chemistry and molecular mechanics // Appl. Magn. Reson. – 2011. – V. 40, No 2. – P. 147–170.
53. *Aidas K., Mogelhoff A., Kjaer H., Nielsen C.B., Mikkelsen K.V., Ruud K., Christiansen O., Kongsted J.* Solvent effects on NMR isotropic shielding constants. A comparison between explicit polarizable discrete and continuum approaches // J. Phys. Chem. – 2007. – V. 111, No 20. – P. 4199–4210.
54. *Brancato G., Barone V., Rega N.* Theoretical modelling of spectroscopic properties of molecules in solution: toward an effective dynamical discrete/continuum approach // Theor. Chim. Acta. – 2007. – V. 117, No 5–6. – P. 1001–1015.
55. *Mennucci B., Martinez J.M., Tomasi J.* Solvent effects on Nuclear shielding: continuum or discrete solvation models to treat hydrogen bond and polarity effects? // J. Phys. Chem. A. – 2001. – V. 105, No 30. – P. 7287–7296.
56. *Komin S., Gossens C., Tavernelli I., Rothlisberger U., Sebastiani D.* NMR solvent shifts of adenine in aqueous solution from hybrid QM/MM molecular dynamics simulations // J. Phys. Chem. B. – 2007. – V. 111, No 19. – P. 5225–5232.
57. *Pavone M., Brancato G., Morelli G., Barone V.* Spectroscopic properties in the liquid phase: combining high-level *ab initio* calculations and classical molecular dynamics // ChemPhysChem. – 2006. – V. 7, No 1. – P. 148–156.
58. *Robinson M., Haynes P.D.* Dynamical effects in *ab initio* NMR calculations: classical force fields fitted to quantum forces // J. Chem. Phys. – 2010. – V. 133, No 8. – P. 084109-1–084109-9.
59. *Car R., Parrinello M.* Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory // Phys. Rev. Lett. – 1985. – V. 55, No 22. – P. 2471–2475.
60. *Hess B., Kutzner C., van der Spoel D., Lindahl E.* GROMACS 4: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation // J. Chem. Theory. Comput. – 2008. – V. 4, No 3. – P. 435–447.
61. *Jorgensen W.L., Tirado-Rives J.* The OPLS force field for proteins. Energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – V. 110. – P. 1657–1666.
62. *Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J.* Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids // J. Am. Chem. Soc. – 1996. – V. 118. – P. 11225–11236.
63. *Allen M., Tildesley D.* Computer simulations of liquids. – Oxford, U.K.: Clarendon Press, 1989. – 408 p.
64. *Mauri F., Pfaffner B.G., Louie S.G.* *Ab initio* theory of NMR chemical shifts in solids and liquids // Phys. Rev. Lett. – 1996. – V. 77, No 26. – P. 5300–5303.

- 65. *Sebastiani D., Parrinello M.* A new ab-initio approach for NMR chemical shifts in periodic systems // J. Phys. Chem. A. – 2001. – V. 105. – P. 1951–1958.
- 66. *Pickard C.J., Mauri F.* All-electron magnetic response with pseudopotentials: NMR chemical shifts // Phys. Rev. B. – 2001. – V. 63, No 24. – P. 245101-1–245101-13.
- 67. *Sebastiani D., Goward G., Schnell I., Parrinello M.* NMR chemical shifts in periodic systems from first principles // Comp. Phys. Commun. – 2002. – V. 147. – P. 707–710.

Поступила в редакцию  
24.11.11

---

**Аминова Роза Мухаметовна** – доктор химических наук, профессор кафедры химической физики Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: *raminova@rambler.ru, Roza.Aminova@ksu.ru*

**Аганов Альберт Вартанович** – доктор химических наук, профессор, директор Института физики Казанского (Приволжского) федерального университета.

**Мартынчук Эллина Рашитовна** – аспирант Казанского физико-технического института им. Е.К. Завойского КазНЦ РАН.